



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Von der personalisierten Diagnostik zur individualisierten Therapie

Moch, Holger ; Rössle, Matthias

Abstract: Krebsdiagnostik und -therapie haben sich in den letzten Jahrzehnten durch eine Vielzahl technologischer Fortschritte und ein vertieftes Verständnis der Tumorbilogie stark verändert. Während über viele Jahrhunderte die körperliche Untersuchung zusammen mit der persönlichen und familiären Anamnese die Grundlage der Tumordiagnostik bildete, war die Behandlung weitgehend auf eine symptomorientierte Leidenslinderung beschränkt. Nur in wenigen Fällen – meist bei äusserlichen, die Haut betreffenden Tumoren – kamen chirurgische Verfahren zum Einsatz. Mit dem Wandel der Medizin zu einer naturwissenschaftlich orientierten Disziplin änderten sich auch die Grundlagen und Konzepte der Krebsdiagnostik und -therapie.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-87062>

Book Section

Published Version

Originally published at:

Moch, Holger; Rössle, Matthias (2013). Von der personalisierten Diagnostik zur individualisierten Therapie. In: Marti, Rolf. Krebsforschung in der Schweiz. Bern: Krebsliga Schweiz, 61-64.

Von der personalisierten Diagnostik zur individualisierten Therapie

Krebsdiagnostik und -therapie haben sich in den letzten Jahrzehnten durch eine Vielzahl technologischer Fortschritte und ein vertieftes Verständnis der Tumorbilogie stark verändert. Während über viele Jahrhunderte die körperliche Untersuchung zusammen mit der persönlichen und familiären Anamnese die Grundlage der Tumordiagnostik bildete, war die Behandlung weitgehend auf eine symptomorientierte Leidenslinderung beschränkt. Nur in wenigen Fällen – meist bei äusserlichen, die Haut betreffenden Tumoren – kamen chirurgische Verfahren zum Einsatz. Mit dem Wandel der Medizin zu einer naturwissenschaftlich orientierten Disziplin änderten sich auch die Grundlagen und Konzepte der Krebsdiagnostik und -therapie.

Ziele einer patientenorientierten Krebsmedizin

Der Erfolg oder Misserfolg einer Krebstherapie hängt entscheidend von den Eigenschaften des Tumors und den Charakteristika des Patienten ab. Während beim

Patienten neben den physischen Bedingungen wie Alter, Vorerkrankungen und Komedikation auch soziale, psychische und weltanschauliche Faktoren die Krebsbehandlung in unterschiedlich bewusstem und unbewusstem Ausmass beeinflussen, sind es die biologischen Tumoreigenschaften, deren Charakterisierung die Voraussetzung für eine sogenannte «personalisierte» (auch «stratifizierte» oder «individualisierte») Krebsmedizin schafft.

Dazu werden Tumorzellen nach bestimmten biologischen Merkmalen – sogenannten Biomarkern – auf der Ebene der Gene (DNA), der primären Genprodukte (RNA) und der Eiweisse (Proteine) untersucht. Je nach Biomarker erlaubt deren Identifikation:

- prognostische Aussagen, um den wahrscheinlichen Verlauf einer Erkrankung, zum Beispiel das Risiko für Rückfälle und Metastasen, einzuschätzen,

- prädiktive Aussagen, um basierend auf einer Abschätzung der Ergebnisse das den grössten Erfolg versprechende Therapiekonzept zu wählen,
- und pharmakodynamische Aussagen über Wirkung und Nebeneffekte von Arzneimitteln.

Diagnostische Abklärungen, die möglichst all diese molekularen Veränderungen der Tumorzellen berücksichtigen, bilden die Grundlage einer optimierten Therapie. Dabei spielen vor allem Wirkstoffe der neueren Generation eine Rolle, die eine möglichst hohe und gezielte Wirksamkeit bei gleichzeitig minimierten unerwünschten Nebenwirkungen erzielen.

Grundlagen der morphologischen Krebsdiagnostik

Die Zellulärpathologie, die von Robert Remak und Rudolf Virchow entscheidend geprägt wurde, geht von der Entstehung aller Krankheiten auf zellulärer Ebene aus («*omnis cellula e cellula*») und führte zu einem radikalen Wandel in der Krebsdiagnostik. Seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts werden praktisch alle krebserkrankten Befunde morphologisch auf der Ebene von Gewebe und/oder Zellen untersucht. Dabei entbehrt es nicht einer gewissen Ironie, dass Virchow noch 1860 in einem Leitartikel die Mikroskopie in der Tumordiagnostik für entbehrlich hielt.¹ Er war der Ansicht, dass Karzinome der Haut nicht vom Oberflächenepithel ausgehen, sondern im Bindegewebe entstehen. (In der Tat entstehen Karzinome jedoch aus den Epithelzellen, den obersten Zellschichten von Haut- und Schleimhautgewebe.)

Fortschritte in der Mikroskop- und Färbetechnik, insbesondere die Entwicklung verschiedener histochemischer und immunhistochemischer Färbemethoden, ermöglichten immer detailliertere Darstellungen der Tumoren und ihrer spezifischen zellulären und subzellulären Charakteristika. In den vergangenen 20 bis 30 Jahren kamen zudem Techniken wie die DNA-Zytometrie, die Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung oder

die vergleichende Genomhybridisierung zum Einsatz, mit denen Veränderungen in den Chromosomen festgestellt werden können, die für eine Krebserkrankung mitverantwortlich sind.

Entwicklung der modernen Krebsdiagnostik

Die vor mehr als zehn Jahren erfolgte Entschlüsselung des menschlichen Genoms und die Entwicklung neuer Techniken ermöglichen heute eine immer schnellere und umfangreichere Analyse sämtlicher Gene (Genom), Genprodukte (Transkriptom), Eiweisse (Proteom) sowie Stoffwechselprodukte und -wege (Metabolom) von Zellen. Als erste solcher Tests kamen sogenannte PCR-basierte Multigen-expressionsassays (z. B. EndoPredict oder Oncotype DX) zur Risikobeurteilung bei Brustkrebs zum Einsatz. Um die geeignetste Therapie zu bestimmen, wurden bisher meist einzelne Genmutationen oder chromosomale Veränderungen untersucht. Beispiele dazu sind das Vorliegen des KRAS-Gens in seiner normalen Variante als Voraussetzung für eine Antikörpertherapie mit Cetuximab bei metastasiertem Dickdarmkrebs und das gehäufte Vorhandensein des HER2-Gens als Voraussetzung für eine Behandlung mit dem Antikörper Trastuzumab bei Brustkrebs.

Heute ermöglichen – insbesondere in der Tumorforschung und zunehmend auch in der Tumordiagnostik – neue Sequenzierungstechniken («next generation sequencing») die Entschlüsselung des kompletten Genoms in immer kürzerer Zeit und zu immer tieferen Kosten. Häufig werden dabei nur jene Genabschnitte sequenziert, welche die Information zur Herstellung der Proteine beinhalten. In diesen Abschnitten befinden sich die meisten der bekannten krankheitsverursachenden Mutationen, sie machen aber nur rund 1 Prozent der gesamten Erbinformation eines Organismus aus. In ersten Fallbeispielen konnte die Relevanz der Implementierung solcher Techniken in den onkologischen Alltag gezeigt werden.²

Ein grosser Vorteil dieser Technologien liegt darin, dass in einem einzigen Untersuchungsgang das vorhandene Tumormaterial auf zahlreiche genetische Veränderungen untersucht werden kann. So kann beispielsweise das aus den Bronchien gewonnene Material eines Adenokarzinoms der Lunge gleichzeitig auf das Vorliegen mehrerer Mutationen und Translokationen (Verschiebungen ganzer Chromosomenabschnitte) analysiert werden. Dabei lässt sich nicht nur relativ rasch eruieren, welche krebsspezifischen Genveränderungen vorliegen, sondern auch, wie heterogen diese innerhalb der diversen Zellen der Tumorprobe vorkommen. Aufgrund dieser Analysen kann entschieden werden, welche chirurgischen, strahlentherapeutischen und medikamentösen Therapien in Betracht kommen und in welcher Reihenfolge und Kombination deren Einsatz eine optimale Wirkung erwarten lässt.

Chancen und Herausforderungen

Eine der grossen Herausforderungen beim Einsatz moderner molekularer Techniken wie dem «next generation sequencing» liegt darin, dass momentan noch zu wenige Erfahrungen vorliegen, wie die Medizin mit den generierten Informationen umgehen soll. Insbesondere in Fällen, bei denen genetische Fehler nur in sehr wenigen Tumorzellen (im Extremfall in einer einzelnen Tumorzelle) nachgewiesen werden, ist die Relevanz des Diagnoseresultats für das Fortschreiten und die Therapie des Tumors noch ungeklärt. Hier besteht noch grosser Forschungsbedarf, vor allem im Rahmen prospektiver klinischer Studien.

In diesem Zusammenhang sind diverse Fragen zu klären: Welche Voraussetzung muss eine Tumorprobe erfüllen, damit sie als repräsentativ gilt? Genügen wenige Zellen, die beispielsweise bei einer endosonografisch gesteuerten Feinnadelpunktion von einem Tumorareal entnommen wurden, für die Bestimmung prädiktiver, prognostischer und pharmakodynamischer Biomarker? Erlaubt die Untersuchung der Hete-

rogenität des Primärtumors Rückschlüsse auf die Eigenschaften neu entdeckter Metastasen oder müssen diese erneut analysiert werden?

Obwohl prinzipiell für diese modernen Untersuchungen routinemässig entnommenes und fixiertes Zell- und Gewebematerial verwendet werden kann, hat sich gezeigt, dass je nach Materialmenge und -verarbeitung unterschiedlich gute Resultate erzielt werden.³ Das Problem ist, dass bisher keine standardisierten und zertifizierten Protokolle für diese Verfahren existieren. Auch sind derzeit für die neuesten Sequenzierungsmethoden noch keine institutio-nenübergreifenden Qualitätssicherungen wie Ringversuche etabliert.

Offensichtlich ist aber auch das grosse Potenzial der modernen Krebsdiagnostik. Dank der Sequenzierung des gesamten Tumorgenoms bzw. aller proteinkodierenden DNA-Abschnitte wird es in Zukunft möglich sein, in individuellen Tumoren nicht nur die durchschnittlich zwei bis acht «Driver-Mutationen», die für die bösartige Entartung der Zellen hauptverantwortlich sind, sondern auch andere, für die Krebsentwicklung weniger relevante Genveränderungen nachzuweisen.⁴ Nach diesen sogenannten «Passenger-Mutationen» hat man bisher nicht gesucht, obwohl deren Vorliegen erhebliche therapeutische Konsequenzen haben könnte.

Zunehmende Relevanz der Pathologie

Für den Pathologen ergibt sich aus diesen Entwicklungen zum einen, dass er in Zukunft die Kliniker noch mehr in voranalytische Aspekte wie Probenwahl und -aufbewahrung einbeziehen muss. Zum anderen muss er aufgrund seiner morphologischen Expertise entscheiden, welche Probenanteile ausreichend Tumorzellmaterial für die weiterführenden Untersuchungen enthalten. Zentral ist ausserdem,

dass er die Ergebnisse dieser Untersuchungen den behandelnden Ärzten nicht nur präsentiert, sondern – z. B. im Rahmen der interdisziplinären Tumorboards – unter Berücksichtigung der übrigen Befunde auch kritisch kommentiert und einordnet. Für die Pathologie als Fachdisziplin bedeutet dies, dass sie sich noch mehr zu einem klinisch-therapeutisch relevanten Teilgebiet der Medizin entwickelt und eine aktivere Rolle als bisher in der onkologischen Forschung und Versorgung übernehmen muss.

Literatur

1. Virchow R. Die Kritiker der Cellularpathologie. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*. 1860; 18(1–2): 1–14.
2. Roychowdhury S, Iyer MK, et al. Personalized oncology through integrative high-throughput sequencing: a pilot study. *Sci Transl Med*. 2011; 3(111): 111ra121.
3. Teichman A, Storz M, et al. Whole genome and transcriptome amplification: practicable tools for sustainable tissue biobanking? *Virchows Archiv*. 2012; 461(5): 571–80.
4. Vogelstein B, Papadopoulos N, et al. Cancer Genome Landscapes. *Science*. 2013; 339(6127): 1546–58.



Prof. Dr. med. Holger Moch

Holger Moch studierte Medizin an der Humboldt-Universität in Berlin. Von 1988 bis 1990 arbeitete er als Assistenzarzt für Pathologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Es folgten drei Jahre Assistenzarztzeit an der Universität Basel sowie Forschungsaufenthalte in den USA an der University of

California in San Francisco und an der Harvard Medical School in Boston. 2001 wurde er Abteilungsleiter im Universitätsspital Basel und wechselte drei Jahre später ans Universitätsspital Zürich. 2004 wurde er zum ordentlichen Professor für Pathologie der Universität Zürich ernannt und ist seitdem Direktor des Instituts für Klinische Pathologie des Zürcher Universitätsspitals. Er ist Mitglied der Wissenschaftlichen Kommission von Krebsliga Schweiz und Krebsforschung Schweiz sowie der Kantonal-Zürcherischen Krebskommission.

Tel. +41 44 255 25 00

holger.moch@usz.ch

www.klinische-pathologie.usz.ch



Dr. med. Matthias Rössle

Sein Medizinstudium absolvierte Matthias Rössle an der Universität Regensburg und an der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Nach seiner Promotion im Jahr 2001 war er während rund zwei Jahren in München als Assistenzarzt am Institut für Pathologie tätig. 2003 führte ihn sein beruflicher Weg in

die Schweiz, ans Institut für Pathologie des Kantonsspitals Luzern sowie des Kantonsspitals St. Gallen. Matthias Rössle verfügt über den Facharztstitel für Pathologie sowie Schwerpunktweiterbildungen in Zytopathologie und in Kopf-Hals-Sonografie. Seit 2010 ist er Oberarzt am Institut für Klinische Pathologie des Universitätsspitals Zürich im Team von Holger Moch.

Tel. +41 44 255 96 86

matthias.roessle@usz.ch

www.klinische-pathologie.usz.ch